

Лапин Б.А.¹, Шевцова З.В.²

К 50-летию открытия геморрагической лихорадки обезьян и вируса ГЛО

¹ФГБУ «НИИ медицинской приматологии» РАМН, 354376, Сочи; ²НИИ экспериментальной патологии и терапии АН Абхазии, 384900, Сухум

Подведены итоги изучения геморрагической лихорадки обезьян (ГЛО) и вируса ГЛО за прошедший период со времени их открытия. Установлено, что источником этой смертельной для азиатских макак инфекции являются африканские обезьяны – носители вируса. Сохраняется опасность возникновения эпизоотий в приматологических центрах при завозе этих обезьян для исследований. Подчеркивается важность полученной экспериментальной ГЛО макак. Эта модель является единственной безопасной и адекватной, необходимой для дальнейшего изучения вопросов патогенеза и оценки средств патогенетической терапии геморрагических лихорадок (ГЛ), опасных для человека.

Ключевые слова: *геморрагическая лихорадка обезьян; вирус ГЛО; Сухуми-64; Бетезда-64; эпизоотия; артери-вириды; ДВС-синдром; ГЛ; Эбола; Марбург; Ласса; макака.*

Для цитирования: *Вопросы вирусологии. 2015; 60 (1): 5–11.*

Lapin B.A.¹, Shevtsova Z.V.²

To the 50th anniversary of the discovery of the simian hemorrhagic fever and SHF virus

¹Research Institute of Medical Primatology, Russian Academy of Medical Sciences, 354376, Sochi, Russia; ²Research Institute of Experimental Pathology and Therapy, Abkhazian Academy of Sciences, 384900, Sukhum

The results of the study of SHF and virus SHF for the last period since their discovery are summed up. It was established that the source of this infection fatal for Asian macaques are African monkeys – virus carriers. There is still a danger of the occurrence of epizootics in Primatological Centers at the importation of these monkeys for research. The importance of the obtained experimental SHF in macaques was emphasized. This model is unique, safe and adequate. It is necessary for further study of pathogenesis and evaluation of the means of pathogenetic therapy of HF dangerous to human health.

Key words: *simian hemorrhagic fever; SHF virus; «Sukhumi-64»; «Bethesda-64»; epizootic; Arteriviridae; HF TGS syndrome; Ebola; Marburg; Lassa.*

Citation: *Voprosy virusologii. 2015; 60(1): 5–11. (In Russ.)*

Введение. В группу вирусных геморрагических лихорадок (ГЛ) человека в настоящее время включено 16 этиологически самостоятельных форм. Несмотря на то что их возбудители относятся к 5 различным семействам, эти заболевания проявляются однотипно. Для всех характерно развитие разнообразных проявлений геморрагического диатеза и сходство основных патогенетических звеньев, связанных с разрушением инфицированных клеток и патологической проницаемостью капилляров. В последние 15–20 лет наблюдаются тенденция к утяжелению течения таких особо опасных контагиозных ГЛ, как Эбола, Марбург, Ласса и др., а также расширение ареала их распространения с возможностью завоза на эндемичные территории разных стран [1, 2]. В связи с этим они включены в список инфекционных заболеваний, подлежащих уведомлению ВОЗ [3]. Средства этиотропной терапии и специфической профилактики отсутствуют, за исключением рибавирина – эффективного препарата для лечения аденовирусных геморрагических лихорадок (Ласса и южноамериканских). Применяемая патогенетическая терапия малоэффективна из-за недостаточной изученности патогенеза. Использо-

вание для этих целей обезьян как единственных животных, у которых заболевание протекает в сходной с человеческой форме, ограничено из-за опасности работы с этими вирусами. В связи с изложенным несомненный интерес представляет геморрагическая лихорадка обезьян (ГЛО), вирус которой не патогенен для человека.

Геморрагическая лихорадка обезьян. Знакомство с этой инфекцией состоялось в августе 1964 г. во время эпизоотии среди макак Сухумского питомника обезьян НИИЭПит АМН СССР. Неизвестное ранее заболевание было завезено с партией импортированных из Индии макак. Из привезенных 60 макак резусов в течение 1 мес погибли 55. Инфекция распространилась и на обезьян стада, размещенных в других помещениях питомника. В течение сентября и октября заболели и погибли еще 64 обезьяны рода макак. Эпизоотологический анализ показал, что передача инфекта внутри партии привезенных обезьян и от них животным стада происходила опосредованно, через недостаточно обработанный медицинский инструментарий (татуировка, лечебные и экспериментальные манипуляции).

Клинико-патоморфологическая характеристика. Клиническими признаками заболевания были вялость, анорексия, атаксия, тремор, сонливость, повышение температуры тела и различные проявления геморрагического диатеза. В периферической крови наблюдались нейтрофилез со сдвигом влево, лимфопения, появление в мазках крови микроформ нейтрофилов, эритро- и нормобластов, ретикулярных, плазматических клеток и атипичных мононуклеаров. У большинства животных отмечены бактериемия и протениурия. Все заболевшие обезьяны погибали в течение 5–14 дней с явлениями шока: снижением температуры тела, падением АД, частым слабым пульсом, цианозом, холодными конечностями, прострацией. При вскрытии признаки геморрагического диатеза наблюдались практически во всех органах, включая оболочки и ткань мозга; наиболее выраженными они были в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При гистологическом исследовании в стенках мелких сосудов и капилляров выявлены набухание и гибель эндотелия, отек, плазматическое пропитывание с отложением фибрина, фибриноидный некроз, капиллярно-венозные стазы и тромбозы – изменения, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). На этом фоне в органах были выражены дистрофические и некротические изменения, значительное повреждение лимфоидного аппарата и клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Комплекс клинико-патоморфологических проявлений позволил отнести заболевание к группе ГЛ [4].

Этиология. Вирусная природа инфекции была установлена воспроизведением заболевания у здоровых макак резусов при парентеральном введении им материалов от больных обезьян (сыворотка, гомогенаты головного мозга), пропущенных через фильтры (свечи Шамберлана L_5 , L_7 , L_{11}). Были изучены основные биологические и физико-химические свойства вируса, выделенного и поддерживаемого в пассажах на макаках [5, 6]. Он обладал исключительно ограниченным спектром патогенности для животных и культур клеток. Вирус вызывал заболевание, сходное со спонтанным, и гибель только у обезьян рода макак. При заражении африканских обезьян (зеленые мартышки, красные обезьяны и павианы гамадрилы) развивалась инаппарантная инфекция с вирусемией. К вирусу были нечувствительны различные виды мелких лабораторных животных (мыши, крысы, хомяки, кролики, морские свинки), однодневные цыплята, куриные эмбрионы. У него не удалось обнаружить гемагглютинирующие свойства по отношению к эритроцитам человека, обезьян, кур, гусей, морских свинок, барана при трех температурных режимах и трех зонах рН. Вирус не размножался ни в одной из 38 зараженных культур клеток (первичные и постоянные). Перmissible оказались только клетки первичной культуры почек эмбриона макак резусов (ПЭМР). Цитопатическое действие наблюдалось лишь в 1-м пассаже. Однако размножение вируса в этих клетках продолжалось при пассировании. Это было доказано воспроизведением заболевания с гибелью у здоровых макак резусов при введении им культуральных материалов 3-го и 4-го пассажей. Таким образом, вирус удалось изолировать только в клетках ПЭМР [7]. По данным электронной микроскопии и фильтрации, размеры вирионов сферической формы находились в пределах 30 – 45 нм; плавучая плотность в градиенте хлорида цезия составляла 1,20–1,22 г/мл. Вирус был чувствителен к обработке эфиром и хлороформом, прогреванию при 60°C в течение 30 мин, сохранял патогенность для обезьян при лиофилизации.

Сравнение полученных результатов со свойствами известных вирусов ГЛ позволило сделать вывод о том,

что выделенный вирус является новым, не описанным ранее. Из этого следовало, что и вызываемая им ГЛО, имеющая свой самостоятельный этиологический агент, является новой нозологической формой, названной нами аналогичным образом. Выделенный и изученный штамм вируса ГЛО, обозначенный нами Сухуми-64, был принят в Государственную коллекцию вирусов СССР при Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР и зарегистрирован как самостоятельный вид за подписью акад. В.М. Жданова, являвшегося в то время членом Международного комитета по классификации и таксономии вирусов [8].

Первое сообщение об открытии заболевания и вируса было сделано нами на IX Международном конгрессе по микробиологии в 1966 г. [9]. Как нам стало известно из персонального сообщения американского вирусолога С. Калтера, присутствовавшего на конгрессе, в 1964 г. через 2 мес после сухумской эпизоотии вспышка сходного заболевания наблюдалась в колонии обезьян Национального института здоровья в Бетезде, погибли 223 макаки. Полученные от больных обезьян материалы были заморожены. После конгресса С. Калтер посетил НИИЭПит. Он ознакомился с результатами нашего исследования, в частности, с не опубликованными еще данными о том, что перmissive для вируса являются клетки ПЭМР. Первые публикации об эпизоотии в Бетезде появились в 1968 г., т. е. спустя 2 года после наших первых сообщений. Американские ученые подтвердили полученные нами ранее результаты по характеристике заболевания и вируса и приняли названия, данные нами: SHF – simian hemorrhagic fever and SHFV – simian hemorrhagic fever virus [10, 11]. Для изоляции вируса они использовали также перmissive клетки ПЭМР – перевиваемую культуру этих клеток MA-104, в которой вирус размножался с цитопатическим эффектом (ЦПЭ). Выделенный штамм был обозначен НИН (позже Bethesda-64) [12]. В этой же культуре они изолировали и штамм Сухуми-64 из присланных нами сывороток больных макак. Ими было показано, что Сухуми-64 и НИН размножаются в клетках культуры MA-104 со сходным ЦПЭ и неотличимы в серологических реакциях связывания комплемента (РСК) и выполненных методом флюоресцирующих антител (МФА) [13]. В наших сравнительных исследованиях также было выявлено их антигенное родство в РСК. Однако в реакции нейтрализации *in vivo* (на макаках) перекрестной защиты не наблюдалось: каждый штамм нейтрализовался только гомологичной сывороткой. Все это свидетельствовало о том, что штаммы родственны, но не идентичны [14].

Более 30 лет вирус ГЛО не удавалось классифицировать. Постепенно накапливались данные разных авторов в пользу сделанного нами ранее вывода о том, что он является новым. Так, для идентификации вируса было проведено широкое серологическое исследование, в котором двумя методами (РСК и МФА) было проверено 100 вирусов из различных семейств с использованием в качестве эталонных штаммов Bethesda-64 и Сухуми-64. Только эти 2 штамма положительно реагировали с сывороткой к прототипному штамму НИН. Эти результаты показали, что вирус ГЛО не имеет антигенного родства ни с одним из проверенных вирусов, включая все известные возбудители, вызывающие ГЛ [15]. Результаты, полученные при электронно-микроскопическом исследовании инфицированных клеток MA-104, свидетельствовали об особенностях морфогенеза вируса ГЛО. Появлению полных вирионов в вакуолях цитоплазмы предшествовали уникальные ламинарные структуры, не описанные для других вирусов [16]. К 1998 г. была изучена молекулярная биология вируса, дана характери-

Эпизоотии ГЛО в колониях обезьян

Место расположения колонии	Время эпизоотии – год, месяц	Количество погибших макак	Штамм вируса		Ссылки
			название	размножение в культуре	
Сухуми, СССР	Июль 1964	64	Сухуми-64	+	Лапин Б.А., Шевцова З.В., 1966 [9]; Лапин Б.А. и др., 1967 [4]; Шевцова З.В. 1967, 1969 [5, 7]
Бетезда, США	Ноябрь 1964	223	Bethesda-64	+	Allen A.M. et al., 1968 [10] Palmer A.E. et al., 1968 [11] Tauraso N.M. et al., 1968 [13]
Дэвис, Калифорния, США	Октябрь 1967	520	Davis-67	–	Shelokov A. et al., 1971 [22] Tauraso N.M. et al, 1971 [15]
Сассекс, Великобритания	Январь 1968	140	Sussex-68	–	Shelokov A. et al., 1971 [22] Tauraso N.M. et al., 1971 [15]
Сассекс, Великобритания	Февраль 1969	205	Sussex-69	+	Tauraso N.M. et al., 1970 [23] Myers M.G. et al., 1972 [25]
Роквилл, США	Ноябрь 1972	212	Corbell-72	–	London W.T. 1973, 1977 [20, 21]; Madden D.L. et al., 1978 [24]
Университет Нью-Мексико, США	Апрель 1989	400	Нет данных	Нет данных	Kalter S.S., Heberling R.L., 1990 [26] Renquist D., 1990 [27]

стика генома, представленного плюс-нитью РНК, описаны молекулярные механизмы репликации, экспрессии генов, ряд вирусных белков. На основании полученных данных вирус ГЛО (SHF) был включен во вновь сформированное семейство *Arteriviridae* [17–19].

Эпизоотология. Двумя вышеописанными эпизоотиями 1964 г. история ГЛО только началась, и в последующем, в период с 1967 по 1989 г., в колониях макак приматологических учреждений разных стран наблюдались вспышки этой инфекции [15, 20–23]. Некоторые сведения об эпизоотиях, нанесших существенный ущерб, представлены в таблице. Болели и погибали только обезьяны рода макак. Клинико-патоморфологическая картина заболевания была сходной с наблюдавшимися в Сухуми и Бетезде. Во время этих эпизоотий было выделено 4 штамма вируса ГЛО. Подтвердились данные о физико-химических и биологических свойствах вируса. В культуре клеток удалось выделить только один из них – Sussex-69. Он размножался в клетках MA-104 с ЦПЭ, как и два первых (Сухуми-64 и Бетезда-64), и положительно реагировал с иммунной к ним сывороткой в РСК и МФА [24, 25]. Остальные штаммы (Davis 67, Sussex-68 и Corbell-72) не удалось размножить ни в одной, включая MA-104, клеточной культуре. Они были представлены нативными вирусосодержащими материалами, положительно реагировавшими с прототипной сывороткой только в РСК. Это свидетельствовало о том, что они родственны трем предыдущим штаммам, но не идентичны им (см. таблицу) [14, 15].

При анализе 5 первых эпизоотий прослеживалась связь их возникновения с привозом макак из Индии. Источник инфицирования остался неизвестным. Было очевидно, что макаки не являются основным хозяином вируса ГЛО. При скоротечности процесса и 100% летальности такой исход инфекции биологически не оправдан, он не выгоден микроорганизму для сохранения вида. Предположительно инфекцию азиатским макакам могли передать африканские обезьяны: зеленые мартышки, красные обезьяны (*patas*) или павианы гамадрилы. Как было показано при экспериментальном заражении, инфекция у них протекает субклинически с вирусемией [7]. Это предположение подтвердилось при анализе двух следующих вспышек, наблюдавшихся в 1972 г. в Роквилле и

в 1974 г. в Сухуми при небольшой вспышке ГЛО среди 9 макак лапундеров [28]. Источником инфекции оказались размещенные в соседних с макаками помещениях красные обезьяны, у которых заболевание протекало в иннаппарантной форме с вирусемией. Это было доказано при обеих эпизоотиях (независимо друг от друга) воспроизведением заболевания с гибелью у здоровых макак при введении материалов (сыворотка или гомогенаты органов) от красных обезьян. Позже были получены дополнительные доказательства, что красные обезьяны с хронической иннаппарантной инфекцией являются носителями вируса ГЛО. От этих обезьян был получен изолят вируса P-248 [29]. Он размножался в клетках MA-104 без ЦПЭ и положительно реагировал с сывороткой к прототипному штамму NIH в ELISA, но нейтрализовался только гомологичной сывороткой. Недавно появилось сообщение об обнаружении вируса ГЛО у красных колобусов в Национальном парке Кибал в Уганде [30]. Остается открытым вопрос о природном резервуаре вируса. Имеющиеся данные позволяют предположить, что в Африке существует комплекс родственных природных вариантов вируса, в циркуляции которых участвуют обезьяны. Изучение естественной истории вируса ГЛО продолжается.

Экспериментальная ГЛО макак как модель для изучения патогенетических механизмов, общих для заболеваний этой группы. В опытах на макаках резусах была воспроизведена и подробно охарактеризована экспериментальная ГЛО, сходная со спонтанной [31]. Сравнение полученных результатов с имеющимися в литературе данными литературы по различным ГЛ свидетельствовало в пользу мнения большинства исследователей о том, что в основе их патогенеза лежат общие патофизиологические механизмы. Для изучения этих механизмов адекватной моделью можно считать только обезьян, так как лишь у этих животных заболевание протекает в форме, сходной с человеческой. Учитывая вышеизложенное и отсутствие патогенности вируса ГЛО для человека, мы предложили и использовали экспериментальную ГЛО в качестве модели для изучения ряда вопросов патогенеза, общих для заболеваний этой группы [8, 32].

Результаты заражения макак различным путем (на слизистые глаз, через рот, под кожу, в вену, внутримышеч-

но и интрацеребрально) указывали на то, что основным способом проникновения вируса ГЛО является парентеральный [33]. Распространенность вируса в организме и его тропность изучали параллельно в биологической пробе (заражение макак) и с помощью МФА. Было обнаружено, что вирус циркулирует в крови со 2-го дня после заражения до гибели (6–21-й день) с максимальной концентрацией в разгар болезни (LD_{50} соответствовала 10^5 /мл). В период клинических проявлений вирус был обнаружен во всех исследованных органах (головной и спинной мозг, костный мозг, печень, почки, селезенка), а также в моче и смывах носоглотки. При использовании МФА вирусспецифический антиген был выявлен во всех названных органах. При этом диффузные скопления и глыбки антигена наблюдали преимущественно в эндотелии капилляров, макрофагах, купферовских клетках, глиальных элементах и других ретикулярных клетках [34]. Это свидетельствовало о тропности вируса к клеткам РЭС – моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). Позже были получены доказательства, подтверждающие наши данные, а именно: мишенью для репликации вируса ГЛО являются клетки этой системы [35]. Исследователи установили, что штаммы Сухуми-64 и Bethesda-64 размножаются в культуре перитонеальных макрофагов макак резусов, причем инфекция сопровождается лизисом этих клеток. Следует отметить, что к такому же выводу пришли и исследователи, изучавшие тропность вируса Эбола на 4 видах лабораторных приматов. Ультраструктурное исследование органов зараженных обезьян выявило размножение вируса в макрофагах, эндотелии, фибробластах, гепатоцитах и клетках коры надпочечников [36].

Экспериментальная модель ГЛО была использована и для изучения сдвигов в системе гемостаза [37]. С этой целью у зараженных макак в динамике определяли 14 показателей, характеризующих его состояние. В инкубационный и начальный периоды, в разгар болезни и в терминальной стадии показатели этой системы имели противоположную направленность, причем в основном за счет изменений в сосудистом звене. Характер коагулограмм соответствовал наблюдаемым при тромбогеморрагическом синдроме (ТГС) или ДВС. Для этого синдрома характерна выявленная нами при данном заболевании фазность гемостатических изменений: смена первичной гиперкоагуляции вторичной гипокоагуляцией. Анализ гемостатических нарушений указывал также на то, что ТГС (ДВС) развивается по линии активации сосудистого компонента системы [8]. С нашими данными согласуются результаты, полученные при изучении гемостатических нарушений с развитием ДВС у макак во время эпизоотии ГЛО в Калифорнии (Davis-67) [38]. Аналогичные нарушения системы гемостаза описаны у макак и при желтой лихорадке [39].

Существенные сдвиги в процессе заболевания были обнаружены при исследовании кортикостероидной функции надпочечников [40]. Повышение уровня гидрокортизона в ранний период сопровождалось редукцией лимфоидной ткани и гиперкоагуляцией. О серьезном нарушении функции коры надпочечников свидетельствовало резкое падение продукции гидрокортизона в разгар заболевания и в терминальной стадии, что согласуется с наблюдавшимися в эти периоды гипотонией, геморагиями, снижением резистентности к бактериям, развитием периферического сосудистого коллапса. Все это указывает на вовлечение гормональной реакции коры надпочечников в патогенез ГЛО.

Сопоставление полученных клинико-лабораторных и патоморфологических данных позволило нам еще в 70-е годы прошлого века прийти к выводу, что в пато-

и танатогенезе ГЛО важную роль играет ТГС (ДВС), и предложить следующую схему последовательности развития патологических процессов [8]. В возникновении и развитии этого синдрома ведущей является выявленная тропность вируса к ретикулоэндотелиальным элементам (эндотелий сосудов, макрофаги, глия, купферовские клетки и др.). В результате их гибели повышается уровень тканевых факторов, что является пусковым механизмом повышения свертывания крови. Сдвигу в сторону гиперкоагуляции способствуют также высокий уровень гидрокортизона и нарушение противосвертывающей функции РЭС. Это реализуется развитием 1-й стадии ТГС. При повреждении эндотелия мелких сосудов и капилляров нарушается гемостатическое равновесие, которое поддерживается на поверхности контакта сосудов с кровью, повышается проницаемость сосудистой стенки, происходит протекание богатой фибриногеном плазмы во все ее слои и околососудистые пространства с последующим выпадением фибрина. Нарушаются вазомоторная и трофическая функции сосудов, формируются отечно-дистрофические изменения, повышается проходимость стенок сосудов для эритроцитов, что ведет к диapedезным кровоизлияниям и кровотечениям. Развитию расстройств кровообращения в микрорусле способствует падение уровня гидрокортизона, снижается фибринолитическая активность, способность крови к свертыванию. Весь комплекс происходящих изменений приводит к развитию геморрагического диатеза – 2-й стадии ТГС, падению сосудистого тонуса, необратимому шоку и гибели [8]. Наши представления о ключевой роли в развитии ДВС повышения уровня тканевых факторов в результате инфицирования клеток ММС при ГЛО согласуются с данными, полученными позже при изучении лихорадки Эбола на макаках [41] и павианах [36].

Заключение. В течение всего прошедшего полувекового периода ГЛО и ее возбудитель оставались в сфере внимания исследователей. На протяжении 25 лет эпизоотии этой инфекции наблюдались в различных приматологических учреждениях мира, нанося им значительный урон. Установлено, что источником инфекции для азиатских макак являются африканские обезьяны (в основном красные) – носители вируса. Сравнительное изучение выделенных при эпизоотиях штаммов с использованными в качестве эталонных Сухуми-64 и Bethesda-64 показало, что имеется комплекс природных вариантов вируса ГЛО. Оказалось, что эта инфекция эндемична для ряда регионов Африки, в которых обитающие там обезьяны участвуют в циркуляции вируса. Представляет интерес выяснение природного резервуара вируса и дальнейшее изучение естественной истории ГЛО. Сохраняется угроза возникновения эпизоотии инфекции при завозе африканских обезьян в приматологические учреждения.

Следует особенно подчеркнуть важность использования вируса ГЛО и воспроизведенной с его помощью модели в медицинских целях. Повышенный в последние 10–15 лет интерес к ним объясняется возросшим эпидемическим потенциалом особо опасных контагиозных для человека ГЛ (Эбола, Марбург, Ласса) и возможностью их интродукции на неэндемичные территории. Актуальность проблемы обусловлена и внесением их возбудителей в список биотеррористических агентов. Работа с этими вирусами с целью моделирования опасна, описаны случаи лабораторного заражения [42]. В литературе вновь поднимается вопрос о важности использования экспериментальной ГЛ макак как единственной безопасной адекватной модели, необходимой для изучения нерешенных вопросов патогенеза и оценки разра-

батываемых средств терапии ГЛ, опасных для человека. Исследованиям, планируемым в этой области, придается большое значение [43].

Отражением нарастающего интереса к проблеме ГЛО (SHF) являются многочисленные публикации, посвященные этой проблеме [44–47], а также монография J.H. Kuhn и соавт. [48], в которую включены наши материалы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркин В.А., Марков В.И. Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемического потенциала. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002; 1: 91–8.
2. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В., Есеев А.А., Хамитов Р.А., Максимов В.А. Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Бразильской). *Вопросы вирусологии*. 2006; 5: 8–16.
3. Кутырев В.В. Актуальные проблемы особо опасных инфекционных болезней и санитарная охрана территорий в современных условиях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 1: 17–23.
4. Лапин Б.А., Пекерман С.М., Яковлева Л.А., Джикидзе Э.К., Шевцова З.В., Куксова М.И. и др. Вирусная геморрагическая лихорадка обезьян. *Вопросы вирусологии*. 1967; 2: 168–73.
5. Шевцова З.В. Изучение этиологии геморрагической лихорадки обезьян. *Вопросы вирусологии*. 1967; 1: 47–51.
6. Шевцова З.В., Куксова М.И., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., Данько Л.В. Экспериментальное изучение геморрагической лихорадки обезьян. В кн.: *Материалы Международного симпозиума «Биология и патология обезьян, изучение болезней человека в эксперименте на обезьянах»*. Тбилиси: 1966: 148–50.
7. Шевцова З.В. Дальнейшее изучение вируса геморрагической лихорадки обезьян. *Вопросы вирусологии*. 1969; 5: 604–7.
8. Шевцова З.В. *Геморрагическая лихорадка обезьян макак (этиология, клиника-морфологические особенности, патогенез)*. Дисс. ... докт. мед. наук. Сухуми; 1974.
9. Лапин Б.А., Шевцова З.В. Изучение вирусной геморрагической лихорадки обезьян. В кн.: *Тезисы IX Международного конгресса по микробиологии*. М.: 1966: 465–6.
10. Allen A.M., Palmer A.E., Tauraso N.M., Shelokov A. Simian hemorrhagic fever. II. Studies in pathology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968; 17: 413–21.
11. Palmer A.E., Allen A.M., Tauraso N.M., Shelokov A. Simian hemorrhagic fever. I. Clinical and epizootologic aspects of an outbreak among quarantined monkeys. *Am. J. Med. Hyg.* 1968; 17: 404–12.
12. Tauraso N.M., Shelokov A., Palmer A.E., Allen A.M. Simian hemorrhagic fever. III. Isolation of viral agent. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968; 17: 422–31.
13. Tauraso N.M., Shelokov A., Allen A.M., Palmer A.E., Aulisio C.G. Two epizootics of simian hemorrhagic fever. *Nature*. 1968; 218: 876–7.
14. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. On the identity of two simian hemorrhagic fever virus strains (Sukhumi and NIH). *Z. Versuchstierkunde*. 1971; 13: 21–4.
15. Tauraso N.M., Aulisio C.G., España C.D., Wood O.L. Simian hemorrhagic fever virus. In: Martini G.A., Siebert R., eds. *Marburg virus disease*. Berlin – Heidelberg – N.Y.: Springer; 1971: 208–15.
16. Wood O.L., Tauraso N.M., Liebhaber H. Structure and morphogenesis of simian hemorrhagic fever virus. *J. Gen. Virol.* 1970; 7: 129–36.
17. Godeny E.K., de Vries A.A.F., Wang X.C., Smith S.L., de Groot R.J. Identification of the leader-body junction for the viral subgenomic in RNAs and organization of the simian hemorrhagic fever virus genome: evidence for gene duplication during arterivirus evolution. *J. Virol.* 1998; 12(1): 862–7.
18. Snijder E.J., Meulenbergh J.J. The molecular biology of arteriviruses. *J. Gen. Virol.* 1998; 79 (Pt 5): 961–79.
19. Regemortel M.N., Fauquet C., Bishop D., Carstens E., Estes M., Lemon S. et al., eds. *Virus Taxonomy: Classification and nomenclature of viruses: Seventh report of the International Committee on Taxonomy of viruses*. San Diego: Academic Press; 2000.
20. London W.T. An outbreak of simian hemorrhagic fever. In: *Primate Zoonoses Surveillance*. Atlanta: Center for Disease Control; 1973; rep no. 10: 5–6.
21. London W.T. Epizootology, transmission and approach to prevention of fatal simian hemorrhagic fever in rhesus monkeys. *Nature*. 1977; 268: 344–5.
22. Shelokov A., Tauraso N.M., Allen A.M., España C.D. Epizootic, clinical and pathological aspects of simian hemorrhagic fever. In: Martini G.A., Siebert R., eds. *Marburg virus disease*. Berlin – Heidelberg – N.Y.: Springer; 1971: 203–7.
23. Tauraso N.M., Myers M.G., McCarthy K., Tribe G.W. Simian hemorrhagic fever: The proceedings of the international symposium «Infection and Immunosuppression in subhuman primates». Balner H. and Beveridge W.I.B., eds. Copenhagen, Munksgaard – Baltimore: Williams & Wilkins; 1970: 101–9.
24. Madden D.L., Fucciolo D.A., Dorosz J.A., London W.T., Palmer A.E., Castellano G.A. Antigenic relationship of two strains of SHFV. *Lab. Anim. Sci.* 1978; 28 (4): 422–7.
25. Myers M.D., Vincent M.M., Hensen S.A., Tauraso N.M. Problems in laboratory isolation of simian hemorrhagic fever virus and isolation of the agent responsible for the Sussex-69 epizootic. *Appl. Microbiol.* 1972; 24 (1): 62–9.
26. Kalter S.S., Heberling R.L. Primate viral diseases in perspective. *J. Med. Primatol.* 1990; 19 (6): 519–35.
27. Renquist D. Outbreak of simian hemorrhagic fever. *J. Med. Primatol.* 1990; 19 (1): 77–9.
28. Шевцова З.В., Пекерман С.М., Крылова Р.И. Геморрагическая лихорадка обезьян по материалам Сухумского питомника. В кн.: Лапин Б.А., ред. *Моделирование патологических состояний человека*. М.: АМН СССР и ИПВЭ; 1977; II: 114–8.
29. Gravel M., London W.T., Rodriguez M., Palmer A.E., Hamilton R.S. Simian hemorrhagic fever: New virus isolate from a chronically infected patas monkey. *J. Gen. Virol.* 1980; 51: 99–106.
30. Lauck M., Hyeroba D., Tumukunde A., Weny G., Lank S.M., Chapman C.A. et al. Novel divergent simian hemorrhagic fever viruses in a wild Ugandan red Colobus monkey discovered using direct pyrosequencing. *PLoS*. 2011; 6 (4): e19056.
31. Lapin B.A., Shevtsova Z.V., Krylova R.I. Experimental hemorrhagic fever of monkeys: Proceedings 2nd Intern. Congress of Primatol. Hoffer H.O., ed. Atlanta. 1969; 3: 196–203.
32. Шевцова З.В., Лапин Б.А., Кармышева В.Я., Чумаков М.П. Геморрагическая лихорадка обезьян – модель для изучения патогенеза геморрагических лихорадок человека. В кн.: *Тезисы докладов «Использование обезьян в экспериментальной медицине»*. Сухуми, 12–14 ноября. Сухуми; 1974: 63–6.
33. Пекерман С.М., Шевцова З.В. Материалы о вспышке геморрагической лихорадки обезьян макак в Сухуми. В кн.: Чумаков М.П., ред. *Тезисы 17-й науч. сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов «Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний»*. М.: ИПВЭ; 1972: 326–7.
34. Шевцова З.В., Кармышева В.Я., Чумаков М.П. Вирусологическое изучение геморрагической лихорадки обезьян. *Вопросы вирусологии*. 1975; 4: 471–6.
35. Gravel M., Palmer A.E., Rodriguez M., London W.T., Hamilton R.S. Method to detect asymptomatic carriers of simian hemorrhagic fever virus. *Lab. Anim. Sci.* 1980; 30 (6): 988–91.
36. Рябникова Е.И., Лучко С.В., Гражданцева А.А., Рассадкин Ю.Н. Опыт использования лабораторных приматов при изучении вирусной геморрагической лихорадки Эбола. В кн.: *Материалы Всероссийской научной конференции «Перспективные направления использования лабораторных приматов в медико-биологических исследованиях»*. Сочи – Аглер; 2006: 32–8.
37. Уварова В.И., Шевцова З.В. Изучение системы гемостаза при геморрагической лихорадке макак. В кн.: Чумаков М.П., ред. *Тезисы 17-й науч. сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов «Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний»*. М.: ИПВЭ; 1972: 329–30.
38. Abildgard Ch., Harrison J., España C., Spangler W., Gribble D. Simian hemorrhagic fever: studies of coagulation and pathology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1975; 24 (3): 537–44.
39. Dennis L.H., Reisberg B.E., Crosbie J., Crozier D., Conrad M.E. The original hemorrhagic fever: yellow fever. *Br. J. Hematol.* 1969; 17: 455–62.
40. Гончаров Н.П., Вербергер В., Шуберт К., Шевцова З.В. Секреторная функция коры надпочечников у макак резусов, больных геморрагической лихорадкой обезьян. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1971; 2: 31–6.
41. Geisbert T.W., Young N.A., Jahrling P.B., Davis K.J., Kagan E., Hensley L.E. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever: over expression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J. Inf. Dis.* 2003; 188 (11): 1618–29.
42. Семина Н.А., Ковалева Е.П. Заболевания медработников особо опасными инфекциями, ассоциированными с лабораторными заражениями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; 1 (20): 23–8.
43. Johnson R., Cai V., Wahl-Jensen V., Fang Y., Friedrich T., Radoshitzky S.R. et al. Simian hemorrhagic fever virus as a model for risk group 4 pathogens. В кн.: *Материалы Второй международной конфе-*

ренции «Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии». Сочи-Адлер; 2011; 1: 227–33.

44. Johnson R.F., Dodd L.E., Yellayi S., Gu W., Cann J.A., Jett C. et al. Simian hemorrhagic fever virus infection of rhesus macaques as a model of viral hemorrhagic fever: clinical characterization and risk factors for severe disease. *Virology*. 2011; 421 (2): 129–40.
45. Геморрагическая лихорадка обезьян – ГЛЮ. В кн: Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Шевова З.В., Стасилевич З.Н. *Моделирование инфекционных заболеваний человека на лабораторных приматах*. Сочи: ООО Стерх; 2011: 184–8.
46. Vatter H.A., Brinton M.A. Differential responses of disease-resistant and disease-susceptible primate macrophages and myeloid dendritic cells to simian hemorrhagic fever virus infection. *J. Virol.* 2014; 88 (4): 2095–106. Epub ahead of print 2013 Dec 11.
47. Lauck M., Sibley S.D., Hyeroba D., Tumukunde A., Weny G., Chapman C.A. et al. Exceptional simian hemorrhagic fever virus diversity in a wild African primate community. *J. Virol.* 2013; 87 (1): 688–91.
48. Kuhn J., Jahrling P.B., Calisher C.H., eds. *Simian Hemorrhagic Fever*. Archives of Virology Supplement Vol. 21. London: Springer; 2015.

REFERENCES

1. Markin V.A., Markov V.I. Viral haemorrhagic fevers – evolution of the epidemic potential. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2002; 1: 91–8. (in Russian)
2. Borisovich I.V., Markin V.A., Firsova I.V., Evseev A.A., Khamitov R.A., Maksimov V.A. Hemorrhagic (Marburg, Ebola, Lassa, and Bolivian) fevers: epidemiology, clinical pictures, and treatment. *Voprosy virusologii*. 2006; 51 (5): 8–16. (in Russian)
3. Kutyrev V.V. Quarantine infectious diseases and sanitary control of territories in modern conditions. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2008; 1: 17–23. (in Russian)
4. Lapin B.A., Pekerman S.M., Iakovleva L.A., Dzhikidze E.K., Shevtsova Z.V., Kuksova M.I. et al. Hemorrhagic fever in monkeys. *Voprosy virusologii*. 1967; 12 (2): 168–73. (in Russian)
5. Shevtsova Z.V. Study of the etiology of hemorrhagic fever in monkeys. *Voprosy virusologii*. 1967; 12 (1): 47–51. (in Russian)
6. Shevtsova Z.V., Kuksova M.I., Dzhikidze E.K., Krylova R.I., Dan'ko L.V. Experimental study of hemorrhagic fever monkeys. In: *Biology and pathology of monkeys, the study of human disease in an experiment on monkeys. Proceedings of the International Symposium [Materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Biologiya i patologiya obez'yan, izuchenie bolezney cheloveka v eksperimente na obez'yanakh»]*. Tbilisi; 1966: 148–50. (in Russian)
7. Shevtsova Z.V. A further study of simian hemorrhagic fever virus. *Voprosy virusologii*. 1969; 14 (5): 604–7. (in Russian)
8. Shevtsova Z.V. *Hemorrhagic fever in Macaca monkeys (etiology, clinical and morphological features, pathogenesis)* [Gemorragicheskaya lixoradka obez'yan makak (etiologiya, kliniko-morfologicheskie osobennosti, patogenez)]; Diss. Sukhumi; 1974. (in Russian)
9. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. The study of viral hemorrhagic fever in monkeys. In: *Abstracts of the IX International Congress on Microbiology [Tezisy IX Mezhdunarodnogo kongressa po mikrobiologii]*. Moscow; 1966: 465–6. (in Russian)
10. Allen A.M., Palmer A.E., Tauraso N.M., Shelokov A. Simian hemorrhagic fever. II. Studies in pathology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968; 17: 413–21.
11. Palmer A.E., Allen A.M., Tauraso N.M., Shelokov A. Simian hemorrhagic fever. I. Clinical and epizootologic aspects of an outbreak among quarantined monkeys. *Am. J. Med. Hyg.* 1968; 17: 404–12.
12. Tauraso N.M., Shelokov A., Palmer A.E., Allen A.M. Simian hemorrhagic fever. III. Isolation of viral agent. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968; 17: 422–31.
13. Tauraso N.M., Shelokov A., Allen A.M., Palmer A.E., Aulisio C.G. Two epizootics of simian hemorrhagic fever. *Nature*. 1968; 218: 876–7.
14. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. On the identity of two simian hemorrhagic fever virus strains (Sukhumi and NIH). *Z. Versuchierkunde*. 1971; 13: 21–4.
15. Tauraso N.M., Aulisio C.G., España C.D., Wood O.L. Simian hemorrhagic fever virus. In: Martini G.A., Siebert R., eds. *Marburg virus disease*. Berlin–Heidelberg–N.Y.: Springer; 1971: 208–15.
16. Wood O.L., Tauraso N.M., Liebhaber H. Structure and morphogenesis of simian hemorrhagic fever virus. *J. Gen. Virol.* 1970; 7: 129–36.
17. Godeny E.K., de Vries A.A.F., Wang X.C., Smith S.L., de Groot R.J. Identification of the leader-body junction for the viral subgenomic in RNAs and organization of the simian hemorrhagic fever virus genome: evidence for gene duplication during arterivirus evolution. *J. Virol.* 1998; 12(1): 862–7.
18. Snijder E.J., Meulenberg J.J. The molecular biology of arteriviruses. *J. Gen. Virol.* 1998; 79 (Pt 5): 961–79.
19. Regemortal M.N., Fauquet C., Bishop D., Carstens E., Estes M., Lemon S. et al., eds. *Virus Taxonomy: Classification and nomenclature of viruses: Seventh report of the International Committee on Taxonomy of viruses*. San Diego: Academic Press; 2000.
20. London W.T. An outbreak of simian hemorrhagic fever. In: *Primate Zoonoses Surveillance*. Atlanta: Center for Disease Control; 1973; rep no. 10: 5–6.
21. London W.T. Epizootology, transmission and approach to prevention of fatal simian hemorrhagic fever in rhesus monkeys. *Nature*. 1977; 268: 344–5.
22. Shelokov A., Tauraso N.M., Allen A.M., España C.D. Epizootic, clinical and pathological aspects of simian hemorrhagic fever. In: Martini G.A., Siebert R., eds. *Marburg virus disease*. Berlin – Heidelberg – N.Y.: Springer; 1971: 203–7.
23. Tauraso N.M., Myers M.G., McCarthy K., Tribe G.W. Simian hemorrhagic fever: The proceedings of the international symposium «Infection and Immunosuppression in subhuman primates». Balner H. and Beveridge W.I.B., eds. Copenhagen, Munksgaard – Baltimore: Williams & Wilkins; 1970: 101–9.
24. Madden D.L., Fuccillo D.A., Dorosz J.A., London W.T., Palmer A.E., Castellano G.A. Antigenic relationship of two strains of SHFV. *Lab. Anim. Sci.* 1978; 28 (4): 422–7.
25. Myers M.D., Vincent M.M., Hensen S.A., Tauraso N.M. Problems in laboratory isolation of simian hemorrhagic fever virus and isolation of the agent responsible for the Sussex-69 epizootic. *Appl. Microbiol.* 1972; 24 (1): 62–9.
26. Kalter S.S., Heberling R.L. Primate viral diseases in perspective. *J. Med. Primatol.* 1990; 19 (6): 519–35.
27. Renquist D. Outbreak of simian hemorrhagic fever. *J. Med. Primatol.* 1990; 19 (1): 77–9.
28. Shevtsova Z.V., Pekerman S.M., Krylova R.I. Hemorrhagic fever in monkeys on materials of the Sukhumi monkey colony. In: Lapin B.A., ed. *Modeling of human pathological states [Modelirovaniye patologicheskikh sostoyaniy cheloveka]*. Moscow: AMS USSR and IPVE; 1977; II: 114–8. (in Russian)
29. Gravel M., London W.T., Rodriguez M., Palmer A.E., Hamilton R.S. Simian hemorrhagic fever: New virus isolate from a chronically infected patas monkey. *J. Gen. Virol.* 1980; 51: 99–106.
30. Lauck M., Hyeroba D., Tumukunde A., Weny G., Lank S.M., Chapman C.A. et al. Novel divergent simian hemorrhagic fever viruses in a wild Ugandan red Colobus monkey discovered using direct pyrosequencing. *PLoS*. 2011; 6 (4): e19056.
31. Lapin B.A., Shevtsova Z.V., Krylova R.I. Experimental hemorrhagic fever of monkeys: Proceedings 2nd Intern. Congress of Primatol. Hoffer H.O., ed. Atlanta. 1969; 3: 196–203.
32. Shevtsova Z.V., Lapin B.A., Karmysheva V.Ja., Chumakov M.P. Hemorrhagic fever in monkeys – the model for studying the pathogenesis of human hemorrhagic fevers. In: *Usage of monkeys in experimental medicine: Abstracts of reports [Tezisy dokladov «Ispol'zovanie obez'yan v eksperimental'noy meditsine»]*. Sukhumi, 12–14 November. Sukhumi; 1974: 63–6. (in Russian)
33. Pekerman S.M., Shevtsova Z.V. Materials on an outbreak of hemorrhagic fever in rhesus monkeys in Sukhumi. In: Chumakov M.P., ed. *Actual problems of virology and prevention of viral diseases: Abstracts of the 17 scientific session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis*. Moscow: IPVE; 1972: 326–7. (in Russian)
34. Shevtsova Z.V., Karmysheva V.Ja., Chumakov M.P. Virological study of simian hemorrhagic fever. *Voprosy virusologii*. 1975; (4): 471–6. (in Russian)
35. Gravel M., Palmer A.E., Rodriguez M., London W.T., Hamilton R.S. Method to detect asymptomatic carriers of simian hemorrhagic fever virus. *Lab. Anim. Sci.* 1980; 30 (6): 988–91.
36. Ryabchikova E.I., Luchko S.V., Grazhdantseva A.A., Rassadkin Yu.N. Experience in the use of laboratory primates in the study of Ebola viral hemorrhagic fever. In: *Perspective directions of the use of laboratory primates in biomedical researches: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference [Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii. «Perspektivnye napravleniya ispol'zovaniya laboratornykh primatov v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh»]*. Sochi–Adler; 2006: 32–8. (in Russian)
37. Uvarova V.I., Shevtsova Z.V. Study of the hemostasis system in hemorrhagic fever of macaques. In: Chumakov M.P., ed. *Actual problems of virology and prevention of viral diseases: Abstracts of the 17 scientific session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis*. Moscow: IPVE; 1972: 329–30. (in Russian)
38. Abilgard Ch., Harrison J., España C., Spangler W., Gribble D. Simian hemorrhagic fever: studies of coagulation and pathology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1975; 24 (3): 537–44.
39. Dennis L.H., Reisberg B.E., Crosbie J., Crozier D., Conrad M.E. The original hemorrhagic fever: yellow fever. *Br. J. Hematol.* 1969; 17: 455–62.
40. Goncharov N.P., Verberger K., Shubert K., Shevtsova Z.V. The secretory function of the adrenal cortex in Macacus Rhesus with simian hemorrhagic fever. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1971; 15 (2): 31–7. (in Russian)

41. Geisbert T.W., Young H.A., Jahrling P.B., Davis K.J., Kagan E., Hensley L.E. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever: over expression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J. Inf. Dis.* 2003; 188 (11): 1618–29.
42. Semina N.A., Kovaleva E.P. Diseases of health workers caused by especially dangerous infections associated with laboratory contaminations. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2005; 1 (20): 23–8. (in Russian)
43. Johnson R., Cai V., Wahl-Jensen V., Fang Y., Friedrich T., Radoshitzky S.R., et al. Simian hemorrhagic fever virus as a model for risk group 4 pathogens. In: *Fundamental and Applied Aspects of Medical Primatology: Proceedings of the Second International Conference.* Sochi–Adler; 2011; 1: 227–33.
44. Johnson R.F., Dodd L.E., Yellayi S., Gu W., Cann J.A., Jett C. et al. Simian hemorrhagic fever virus infection of rhesus macaques as a model of viral hemorrhagic fever: clinical characterization and risk factors for severe disease. *Virology.* 2011; 421 (2): 129–40.
45. Simian haemorrhagic fever – SHF. In: Lapin B.A., Dzhikidze E.K., Shevtsova Z.V., Stasilevich Z.N. *Modeling of human infectious diseases in laboratory primates* [Modelirovanie infektsionnykh zabollevaniy cheloveka na laboratornykh primatakh]. Sochi: Sterh LLC; 2011: 184–8. (in Russian)
46. Vatter H.A., Brinton M.A. Differential responses of disease-resistant and disease-susceptible primate macrophages and myeloid dendritic cells to simian hemorrhagic fever virus infection. *J. Virol.* 2014; 88 (4): 2095–106. Epub ahead of print 2013 Dec 11.
47. Lauck M., Sibley S.D., Hyeroba D., Tumukunde A., Weny G., Chapman C.A. et al. Exceptional simian hemorrhagic fever virus diversity in a wild African primate community. *J. Virol.* 2013; 87 (1): 688–91.
48. Kuhn J., Jahrling P.B., Calisher C.H., eds. *Simian Hemorrhagic Fever.* Archives of Virology Supplement Vol. 21. London: Springer; 2015.

Получила 16.01.14

Received 16.01.14

© НАЙХИН А.Н., ЛОСЕВ И.В., 2015

УДК 578.832.083.3

Найхин А.Н., Лосев И.В.

Роль консервативных и гипервариабельных иммунодоминантных эпитопов внутренних белков вирусов гриппа А в формировании цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа

ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, 197376, Санкт-Петербург

Цитотоксический Т-клеточный иммунитет имеет важное значение в предотвращении развития гриппозной инфекции и смягчении ее тяжести. Сведения о механизмах индукции вирусспецифических CD8⁺ Т-лимфоцитов (ВЦТЛ) у людей способствуют лучшему пониманию эпидемиологии гриппа и путей совершенствования его вакцинопрофилактики. В последние годы благодаря появлению новых иммунологических и генно-инженерных методик в мировой литературе накоплен материал об особенностях формирования ВЦТЛ-иммунного ответа к различным эпитопам внутренних белков вирусов гриппа А. В настоящем обзоре обобщены эти сведения. Основное внимание уделяется: (i) формированию гетеросубтипического ВЦТЛ-иммунного ответа к консервативным иммунодоминантным сайтам; (ii) механизмам ухода от контроля гриппозной инфекции хозяином ВЦТЛ с помощью эволюционных эскап-мутаций; (iii) роли хозяйского HLA-гаплотипа на развитие этого типа иммунного ответа. Обсуждается важность цитируемых материалов для функциональной и прикладной иммунологии, а также для вакцинного дела.

Ключевые слова: *противогриппозный иммунитет; цитотоксический Т-клеточный иммунитет к вирусам гриппа А; иммунодоминантные консервативные и вариабельные эпитопы вирусов гриппа А; эскап-мутаций.*

Для цитирования: *Вопросы вирусологии. 2015; 60 (1): 11–16.*

Naikhin A.N., Losev I.V.

The impact of conservative and hypervariable immunodominant epitopes in internal proteins of the influenza A virus on cytotoxic T-cell immune responses

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, 197376, St. Petersburg, Russia

The cytotoxic T-cell immune response plays an important role in the prevention of influenza infection and reducing of the illness severity. The knowledge about mechanisms of the virus-specific CD8⁺ T-cell induction in humans is necessary for better understanding of influenza epidemiology and vaccine development. Due to application of new immunological and genetic methods in last years, considerable amount of data became available in the literature about CD8⁺ T-cell immune responses to different influenza A viruses. This review summarizes these data. The main attention is paid to (i) heterosubtypic CTL responses to conservative immunodominant sites; (ii) mechanisms of viral escape from the virus-specific CTLs by means of evolutionary escape-mutations; (iii) influence of the HLA haplotype on CD8⁺ T-cell immune responses. The importance of these data for immunology and vaccinology is discussed.

Key words: *anti-influenza immunity; cytotoxic T-cell immune responses to influenza A viruses; immunodominant conservative and variable epitopes of influenza A viruses; escape-mutations.*

Citation: *Voprosy virusologii. 2015; 60(1): 11–16. (In Russ.)*

Для корреспонденции: Найхин Анатолий Нойевич, д-р мед. наук, проф.; e-mail: vaccine@mail.ru
Correspondence to: Anatoliy Naykhin, MD, PhD, DSc, Prof; e-mail: vaccine@mail.ru